

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1901

THÈSE

N° 454

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le jeudi 27 Juin 1901, à 1 heure

Par MINASS TULBENDJIAN

Né à Ada-Pazare (Turquie) le 8 avril 1873.

DE LA

MALADIE D'ADDISON

Et de sa forme fruste prolongée

A MÉLANODERMIE PRIMITIVE

Président : M. DEBOVE, professeur.

*Juges } MM. DIEULAFOY, professeur.
TEISSIER et VAQUEZ, agrégés.*

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

PARIS

L. BOYER

IMPRIMEUR DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

15, rue Racine, 15

1901

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

454
FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1901

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le jeudi 27 Juin 1901, à 1 heure

Par MINASS TULBENDJIAN

Né à Ada-Pazare (Turquie) le 8 avril 1873.

DE LA

MALADIE D'ADDISON

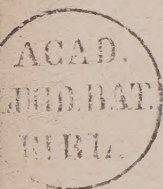
Et de sa forme fruste prolongée

A MÉLANODERMIE PRIMITIVE

Président : M. DEBOVE, professeur.

Juges } MM. DIEULAFOY, professeur.
TEISSIER et VAQUEZ, agrégés.

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.



PARIS

L. BOYER

IMPRIMEUR DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

13, rue Racine, 13

1901

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Doyen.		M. BROUARDEL
Professeurs		MM.
Anatomie		FARABEUF.
Physiologie		CH. RICHET.
Physique médicale.		GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale.		GAUTIER.
Histoire naturelle médicale.		BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales.		BOUCHARD.
Pathologie médicale.	{	HUTINEL.
Pathologie chirurgicale.		BRISAUD.
Anatomie pathologique		LANNELONGUE
Histologie.		CORNIL.
Opérations et appareils.		MATHIAS DUVAL
Matière médicale et pharmacologie.		BERGER.
Thérapeutique		POUCHET.
Hygiène.		LANDOUZY
Médecine légale.		PROUST.
Histoire de la médecine et de la chirurgie		BROUARDEL.
Pathologie expérimentale et comparée.		N.....
—		CHANTEMESSE
Clinique médicale.	{	JACCOUD.
Maladie des enfants.		HAYEM.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale		DIEULAFOY
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.		DEBOVE.
Clinique des maladies du système nerveux.		GRANCHER.
—		
Clinique chirurgicale.	{	JOFFROY.
Clinique ophthalmologique.		FOURNIER.
Clinique des maladies des voies urinaires.		RAYMOND.
Clinique d'accouchements.		TERRIER.
Clinique gynécologique.		DUPLAY.
Clinique chirurgicale infantile.		LE DENTU.
—		TILLAUX.
Agrégés en exercice.		PANAS.
MM.	DESGREZ	LEGUEU
ACHARD	DUPRE	LEJARS
ALBARRAN	FAURE	LEPAGE
ANDRE	GAUCHER	MARFAN
BONNAIRE	GILLES DE LA	MAUCLAIRE
BROCA (Aug.)	TOURETTE	MENETRIER
BROCA (André)	HARTMANN	MERY
CHARRIN	HEIM	REMY
CHASSEVANT	LANGLOIS	ROGER
DELBET	LAUNOIS	SEBILEAU
		TEISSIER
		THIERY
		THIROLOIX
		THOINOT
		VAQUEZ
		VARNIER
		WALLICH
		WALTHER
		WIDAL
		WURTZ

Chef des Travaux anatomiques: M. RIEFFEL.

Par délibération en date du 9 décembre 1793, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MONSIEUR LABBE

Chef de clinique à la Faculté de médecine.

Hommage de sincère reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR DEBOVE

Membre de l'Académie de médecine.

Officier de la Légion d'honneur.

DE LA

MALADIE D'ADDISON

Et de sa forme fruste prolongée

A MÉLANODERMIE PRIMITIVE

INTRODUCTION

La maladie d'Addison est une maladie assez rare et à ce titre la plupart des cas suivis ou non d'autopsie qui se sont présentés dans les hôpitaux ont été publiés. Il me fut donc facile d'en réunir un nombre considérable d'observations. Cette maladie se présente dans l'immense majorité des cas avec tous les symptômes complets décrits par Addison lui-même, quelquefois, c'est vrai, avec prédominance de tel ou tel symptôme mais le tableau symptomatique reste toujours identique.

Cependant les cas frustes ne sont pas excessivement rares surtout les cas frustes sans mélanodermie. Cette année-ci ayant eu occasion d'observer dans le service de M. le professeur Debove un cas atypique remarquable, qui d'ail-

leurs a été l'objet d'une leçon clinique de la part du professeur et publié dans la médecine moderne, j'ai cherché sur le conseil de mon jeune et excellent maître M. Labbé des cas identiques dans la science, mais ce genre de cas atypiques étant excessivement rare à peine me fut-il possible d'en réunir neuf.

J'étudierai dans ce travail la physiologie des capsules surrénales, la maladie d'Addison, l'anatomie pathologique et me basant sur les faits anatomi cliniques, je tacherai de mettre en lumière la valeur pathogénique des diverses théories dans l'explication de ces formes frustes, et dissociées.

Qu'il me soit permis d'exprimer ici toute ma reconnaissance à M. le professeur Debove dont la bonté pour ses élèves est connue de tout le monde, à M. Labbé chef de clinique qui m'a honoré de ses conseils et enfin de remercier vivement M. Castaigne, chef du laboratoire, qui a bien voulu me communiquer l'examen histologique de notre autopsie.

CHAPITRE I

Capsules surrénales. — Découvertes en 1543 par Eustache, elles ont été étudiées avec soin dans son ouvrage « Le rein ». Ce sont deux petites glandes qui coiffent les reins à la façon de bonnet phrygien. Ces glandes présentent une vascularisation remarquable, en rapport d'après les physiologistes modernes avec leur fonction, une forte innervation et des rapports anatomiques des plus importants, par leurs bords internes surtout qui sont en rapport, à droite avec la veine cave, à gauche avec l'aorte, mais ils répondent surtout au plexus solaire et tout particulièrement aux ganglions semilunaires.

Le tissu propre de ces glandes se compose de deux substances ; une périphérique ou corticale composée de glomerules et de tissu conjonctif fasciculaire ; l'autre central ou médullaire beaucoup plus petite et formées de grosses cellules anguleuses.

Les nerfs qui sont en très grand nombre proviennent du plexus solaire, du plexus rénal, d'autres seraient fournis directement par le pneumogastrique et le phrénique. On trouve sur le trajet de ces nerfs de nombreux ganglions uni ou pluricellulaires qui joueraient, comme nous allons le dire, un très grand rôle dans la production de

l'état morbide dont nous allons nous occuper dans un instant.

On observe et encore assez fréquemment des capsules surrénales accessoires de volume et d'importance variables d'après les individus, et les espèces; elles se trouvent dans les zones des nerfs sympathiques abdominaux ou au voisinage des glandes génitales et par leur présence elles favoriseraient d'après les physiologistes la survie des animaux dont on a enlevé les capsules surrénales.

La fonction de ces glandes, qu'Eustache déclarait ignorer « *Lis relinquis, qui anatomen accaratius exercent inquirendum* » Blanchard, a été depuis la découverte d'Addison l'objet de nombreuses recherches, de la part de Brown-Séquard en particulier, d'après cet auteur qui avait expérimenté sur un grand nombre de lapins et de cobayes, les capsules surrénales seraient des organes indispensables à la vie et leur ablation ou la destruction serait fatalement suivie de mort dans un délai très court, 9 heures pour le lapin, 13 heures pour le cobaye, 14 heures pour le chien et le chat, une mort précédée d'un affaiblissement considérable, d'une paralysie des membres inférieurs et des muscles respiratoires. Quant aux convulsions consécutives à leur extirpation, elles dépendraient d'une altération chimique du sang et non de causes banales inhérentes au traumatisme (lésion nerveuse, septicémie opératoire, etc) comme l'objectaient Philippeaux et d'autres. En effet ces derniers auteurs expérimentant sur des rats trouvaient toujours une longue et parfaite survie, mais cela dépend certainement de la présence de glandules accessoires très développées et presque constantes chez ces animaux.

Plus tard en 1892 d'autres auteurs notamment Abelou et Langlois en France reprirent de nouvelles expériences sur des grenouilles et constatèrent que les grenouilles décapsulées, avec tous les soins d'une asepsie rigoureuse, mouraient au bout de 12 jours l'hiver, 48 heures en été par suite de la paralysie des plaques terminales motrice^s comme dans l'empoisonnement par le curare et que le sang des grenouilles décapsulées mourantes transfusé à des grenouilles nouvellement opérées produisait chez ces derniers très rapidement la paralysie et la mort. Tandis que l'injection d'extrait de capsules chez un animal décapsulé atténuait les symptômes et prolongeait la survie c'est d'ici d'ailleurs qu'est née l'idée d'opothérapie chez les addisonniens.

Il paraît donc évident, d'après ce qui a été dit, que les capsules surrénales ont pour fonction essentielle de neutraliser par une sécrétion toxicolytique les effets d'un poison analogue au curare fabriqué par l'organisme, ce poison s'accumulerait dans l'organisme en cas de maladie ou d'extirpation de ces organes et produirait des symptômes graves. Cette toxine due à l'insuffisance surrénale existerait d'après Abelou non seulement dans le sang mais encore dans les muscles et serait susceptible d'être isolé chimiquement. Une substance tout à fait analogue aux substances toxiques élaborées dans les muscles d'un animal normal soumis à un travail excessif. En outre l'animal acapsulé éprouve au moindre travail effectué une fatigue rapide et persistante ne disparaissant pas même après un repos de longue durée.

Cette action antitoxique des capsules surrénales a été

mise en évidence d'une façon beaucoup plus directe et beaucoup plus frappante encore. MM. Charrin et Langlois prirent divers poisons tels que atropine, nicotine, etc., et les mélangeant avec du tissu surrénal macéré, avec toutes les précautions aseptiques possibles ils l'injectèrent dans le péritoine des cobayes et ils ont constaté que des animaux normaux d'un poids de 500-545 grammes succombaient en général à une injection de 6 à 7 milligrammes de nicotine, tandis que des solutions beaucoup plus fortes telles que des solutions de 8,5 à 8,90 milligrammes mélangées avec des macérations du tissu surrénal étaient absolument incapable de donner la mort.

Enfin M. Gaussade d'une part MM. Charrin et Langlois Roger d'autre part injectant à des animaux des solutions de cultures microbiennes diverses ils trouvèrent une hypertrophie notable des capsules.

D'après toutes ces expériences nous voyons que les capsules surrénales sont des organes indispensables, leur destruction, comme le dit Brown-Séquard, devant amener fatalement la mort, mais au point de vue clinique, du moins chez les hommes et peut-être en apparence (puisque les glandes surrénales accessoires pourraient par leur hypertrophie suppléer aux glandes principales), il n'en est pas toujours ainsi et on a trouvé fréquemment à l'autopsie des individus mort d'une maladie quelconque des capsules surrénales presque complètement détruites sans que le malade ait manifesté pendant sa vie quelque symptôme d'insuffisance surrénale.

CHAPITRE II

Maladie d'Addison. — Ce fut Addison qui le premier en Angleterre et en 1855 dans un remarquable mémoire « *On the constitutional and local effects of desesse of the suprarenal capsules* » distingua dans le vaste groupe des anémies d'alors une forme clinique spéciale, se caractérisant par un ensemble de symptômes bien déterminés et répondant au point de vue anatomo-pathologique à des lésions plus ou moins profondes des capsules surrénales. Un an après Hutchinson en réunissait dans le *Medical Times* une série de 26 cas, ces travaux furent suivis en France par les observations de Trousseau, Féréol, Malherbe, Lasèque, par celles de Mettenheime en Allemagne, de Mongoni en Italie qui confirmèrent à tous les points de vue les relations anatomo-cliniques trouvées par Addison.

Cette maladie appelée par Addison maladie bronzée se caractérise par un ensemble de symptômes généraux tels que asthénie, troubles digestifs etc d'une part et un changement bizarre de coloration de la peau d'autre part, par une marche rapide et fatale conforme dans l'immense majorité des cas à la description magistrale d'Addison, présente quoique bien rarement des formes clini-

ques anormales, curieuses même, telles que des dissociations complètes de ces deux groupes principaux de symptômes. L'asthénie seule avec ou sans les autres symptômes secondaire peut seule exister formant le tableau clinique et frappant du syndrome sans changement de coloration comme le démontrent les observations réunies par M. Jaccoud, celles de Carpentier enfin celle qui fut l'objet d'une leçon clinique de M. le professeur Dieulafoy en présente un bel exemple. De même, quoique beaucoup plus rarement, la mélanodermie seule peut exister et à elle seule former pendant longtemps le symptôme unique prédominant de la maladie, j'en ai eu l'occasion d'en observer un cas remarquable dans le service de M. le professeur Debove. C'est cette dernière catégorie rare de fait, que je me propose de mettre en lumière.

Mais en même temps il m'a paru intéressant de reprendre un à un les divers chapitres de la maladie et étant données les idées actuelles des physiologistes et des cliniciens, sur les capsules surrénales et de leur altération chercher à travers les diverses pathogénies l'explication plausible de ces dissociations.

CHAPITRE III

Symptomatologie. — La maladie bronzée, plus exactement comme enseigne Trousseau dans ses cliniques médicales, la maladie d'Addison, se définit, d'après Addison lui-même de la façon suivante « anémie, langueur et débilité remarquable, faiblesse de l'appareil circulatoire, troubles digestifs intenses tels que vomissement, diarrhée, perte d'appétit et surtout un changement de coloration ; tout cela suivi d'une issue proche et fatale du sujet ». Addison qui passe, du moins dans son premier mémoire, très rapidement sur les divers symptômes de la maladie s'étend volontiers sur la mélanodermie et le décrit d'une façon précise et admirable.

Tous les symptômes presque au complet dans un cas ordinaire et avancé de la maladie sont variables en intensité d'un sujet à l'autre, le début de la maladie n'est pas moins variable. Ainsi M. le professeur Jaccoud qui en a fait une étude critique dans le *Dictionnaire de chirurgie et de médecine pratique* et qui en a réuni plus de 130 cas confirmés, des quatre groupes de symptômes principaux c'est-à-dire asthénie, troubles digestifs, douleurs et mélanodermie considère les deux groupes seulement comme symptômes principaux. L'asthénie serait

tellement fixe et tellement caractéristique pour M. Jaccoud qu'il propose de dénommer la maladie asthénie surrénale. En effet dans les 130 observations réunies l'asthénie ne manque presque jamais dans le tableau symptomatologique. Les vomissements « en tant que symptôme prédominant en raison de leur installibilité » sont notées 74 fois, les douleurs lombo abdominales 71 fois, douleurs épigastriques 26 fois, douleurs dans les hypochondres 11 fois, plus rarement des douleurs ovariennes spermatiques et testiculaires. Enfin et chose importante des convulsions partielles dans une vingtaine d'observations. Quant à la mélanodermie nous l'avons dit elle peut manquer, nous allons nous y revenir dans la description des symptômes principaux.

Asthénie. — Cette asthénie que dans le cours de mes études j'ai eu plusieurs fois l'occasion d'observer chez des addisoniens est tout-à-fait frappante surtout à une époque un peu avancée de la maladie et bien différente des affaiblissements ordinaires dus à des états morbides ou consécutifs à des maladies infectieuses d'une certaine intensité.

L'asthénie débute en général comme signe précurseur de la maladie et de la façon suivante, l'individu sans amaigrissement ni d'albuminurie, ni diarrhée sent une grande lassitude, une fatigue extrême, tout effort ou marche lui devient pénible. Ses forces l'abandonnent de plus en plus, ce dont on peut se convaincre d'ailleurs au moyen d'un dynamomètre, à supposer que dans un premier effort le malade donne 25 20 dans un second il donne 0 à 5, à un moment de la maladie l'asthénie arrive à tel point que

la station debout étant un vrai supplice pour le malade, il se couche et pelotonné dans son lit il évite tout mouvement même celui de la parole. Cependant le système musculaire n'est guère atrophié, il n'y a aucune paralysie, quelquefois le malade n'a pas même maigri surtout au début de la maladie lorsqu'il n'y a pas encore de troubles digestifs.

Troubles digestifs. — Ils viennent en général après, quelquefois même longtemps après, l'apparition de l'asthénie. Ils débuent par la perte d'appétit, dégoût des aliments, mais ce sont les vomissements et la diarrhée qui occupent le 1^{er} rang, les vomissements sont bilieux et alimentaires presque toujours céphaliques comme dans la méningite tuberculeuse des enfants et se font sans aucun effort, ils sont fréquents et incoercibles. La diarrhée est jaune, liquide, abondante quelquefois très fétide et résistante à tout traitement.

Des cas de constipation ont été aussi signalés.

Les douleurs. — Très variables comme siège et aussi comme intensité sont d'ordinaire lancinantes, aiguës et durables, revêtant même lorsqu'elles sont épigastriques et accompagnées de vomissements, le caractère des crises gastriques tabétiques.

Dans la symptomatologie de la maladie d'Addison on remarque encore des démangeaisons plus ou moins intense, de la crysthésie comme cela se voit chez notre malade et d'autres petits signes sans importance sur lesquels il est inutile d'insister.

La mélanodermie. — Sans laquelle, comme le fait justement observer Brault, on n'aurait probablement jamais

par le prof. Dieulafoy). Dans tous ces cas frustes dans lesquels la mélanodermie manque le syndrome paraît prendre une marche rapide grave, ce qui d'ailleurs justifie l'hypothèse dont j'ai parlé plus haut.

Mais, comme je l'ai déjà dit, la mélanodermie à elle seule et longtemps peut constituer le symptôme unique de la maladie, les malades changent de couleur complètement, deviennent jaune brunâtre ou même mulâtre et continuent à vivre sans être autrement dérangés dans leur santé. Sans asthénie sans vomissement, ni aucune douleur. le malade que j'ai eu l'occasion d'observer chez M. le prof. Debove était devenu bronzé depuis 15 ans, un autre de Carlin Philipps avait changé de couleur depuis 12 ans, etc. Il y a donc une véritable dissociation dans les deux symptômes capitaux, mélanodermie d'une part, symptômes généraux d'autre part : et ce qu'il y a de curieux, comme le fait observer le professeur Debove dans sa leçon magistrale, c'est que cette forme fruste à mélanodermie primitive, bénigne tant que les autres symptômes n'existent pas, elle devient d'une gravité toute particulière aussitôt que les derniers paraissent, ainsi notre malade en question mourut quelques semaines après l'apparition de l'asthénie, un autre dont on trouvera plus bas l'observation est mort dans l'espace de 5 jours, un autre un mois, etc., voici d'ailleurs l'histoire de ces malades.

OBSERVATION I

Ce malade, que j'ai suivi pendant tout son séjour à l'hôpital, a été l'objet d'une leçon clinique magistrale de la part du professeur Debove et fut publiée dans la *Médecine moderne*.

Il s'agit d'un homme âgé de 63 ans, bijoutier de profession, il ne présente rien au point de vue héréditaire par contre il a un passé pathologique remarquablement chargé. Il a quitté la France à l'âge de 20 ans, il a voyagé beaucoup dans les pays chauds en Afrique, en Amérique du Sud, aux Antilles etc., il y a contracté successivement le paludisme, les fièvres bilieuses hématuriques, la syphilis, la dysentérie. Cette dernière maladie surtout par son intensité (15-20 selles hémorrhagiques par jour) et par sa durée affaiblit beaucoup le malade, il perdit dit-il 14 kilos en l'espace de 10 mois environ. La syphilis caractérisée par un chancre induré et suivie des accidents secondaires n'a pas été traitée.

Il y a 20 ans l'individu commença à changer de couleur mais c'est surtout en 1889 à l'exposition universelle qu'il se rendit compte de sa coloration, ces amis surtout furent frappés de sa coloration anormale. Mais il a été, en dehors de ces fièvres, toujours bien portant, il repartit en la même année et occupa dans les divers pays les fonctions de comptable.

Rentré en France il y a quelques mois le malade ne se sentant pas bien et n'ayant plus de ressources pour se soigner rentré à l'hôpital il y a bientôt deux mois. A son entrée le malade présente une coloration gris brunâtre

généralisée au tronc, à la face, aux membres et même au cuir chevelu, etc. Il y a pourtant quelques zones plus foncées sur les points normalement pigmentés. Ainsi le scrotum et les mamelons sont-ils presque noirs. Les muqueuses sont également pigmentées et on trouve des taches noirâtres à la face interne des joues.

Les cheveux et la barbe se sont foncés comme la peau et en même temps qu'elle, mais ils ont été blanchis avec le temps. Les ongles sont légèrement brunâtres. La peau très ligneuse et ichtiosique surtout aux membres inférieurs est le siège d'un prurit intense qui n'est certainement pas de nature phthiriasique. Il est extrêmement sensible au froid, il a un léger abaissement de la température centrale $36^{\circ},7$ $36^{\circ},9$ dans le rectum.

Le malade est très affaibli mais il n'est pas asthénique et il donne au dynamomètre le chiffre 50 avec la main gauche 60 avec la main droite.

Pouls 72 régulier mais se laisse facilement déprimer.

Rien aux poumons, rien au cœur, le foie semble hypertrophié légèrement, la langue est sèche mais l'appétit normal et les digestions se font régulièrement, ni sucre, ni albumine dans les urines. La formule hématologique faite par M. Labbé est normale. Le malade garde toute son intelligence et cause volontiers.

Un mois environ avant sa mort il commença à perdre l'appétit, il survint une légère diarrhée qui s'accrut de plus en plus, il s'affaiblit de plus en plus, en même temps qu'il eut des vomissements. L'asthénie s'en empara complètement et le malade qui donnait au dynamomètre 50-60 ne donne plus que 20 à 25 bientôt 10-15. Le malade ne tarda pas à mourir

dans une asthénie parfaite quoique tardive et avec tous les autres symptômes de la maladie d'Addison.

A l'autopsie. — Un tout petit foyer de tuberculose au sommet du poumon gauche et que le professeur Debove qui était présent attribue à son séjour à l'hôpital.

Cœur du volume normal sans altération valvulaire etc.

Les capsules surrénales de volume et de poids légèrement au-dessous de la normale ne présentent aucun tubercule, ni autre lésion à l'œil nu, cependant elles sont un peu dures à la coupe.

L'examen microscopique des capsules surrénales, fait par M. Castaigne, chef du laboratoire de M. le professeur Debove, montre quelques fines travées de tissu scléreux enserrant les cellules, dont le volume est diminué, mais dont les réactions vis-à-vis des colorants sont conservées.

Les ganglions semilunaires paraissent sains.

Cerveau de volume normal, moelle saine. Mais la glande pinéale est très hypertrophiée et adhérente aux méninges.

OBSERVATION II

De Carlin Philips. (*The Journal of experimental medecine*).

F. N..., homme âgé de 42 ans, admis à City Hospital le 10 août 1897, mort le 17 février 1898.

Rien au point de vue des antécédents héréditaires.

Antécédents personnels. — Il a eu la rougeole dans l'enfance, à 20 ans une attaque de rhumatisme, il se porta bien jusqu'à 28 ans, époque dans laquelle la maladie débuta.

Le malade dit n'avoir jamais fait d'excès alcoolique, ni avoir eu la syphilis.

Il y a 14 ans, dit-il, il commença à devenir jaune, il se porta pourtant très bien jusqu'à 7 ans après son changement de teint; il a eu encore une autre attaque de rhumatisme articulaires dont il a guéri. En 1898 il a eu de nouveau, une fausse attaque de rhumatisme, des douleurs dans les articulations accompagnées d'une bronchite intense, d'un amaigrissement notable et d'une grande faiblesse; pourtant il a de nouveau guéri et il était bien jusqu'au mois de juin 1897. Six semaines avant son admission à l'hôpital, il a eu une attaque de faiblesse, diarrhée et polyurie sans maux de tête ni douleurs à l'abdomen, ses jambes et ses pieds s'enflèrent légèrement en même temps qu'il sentit des douleurs.

Son état à son admission. — Le corps tout entièrement est de couleur jaune brun; coloration plus intense sur les parties du corps à l'abri du soleil et particulièrement noire sur les endroits pressés par les vêtements, tel que faux-cols, ceintures, bretelles etc. Les conjonctives sont blanches, les muqueuses de la bouche et de la langue sont pâles et non pigmentées. L'individu est triste et abattu, il dit avoir bon appétit, il dort bien moins, il souffre dans les genoux et aux chevilles; il va à la selle trois quatre fois par jour, seulement il se plaint de douleurs épigastriques et d'une toux légère.

A l'examen physique des poumons, on trouve la respiration rude aux sommets; l'examen du sang donne 1490,850 globules rouges et une hypoleucocytose bien marquée.

Le 11 septembre. — Le malade se plaint de douleurs lancinantes au cou et à la région occipitale et à l'hypochondre gauche. Pendant les 18 jours passés, il avait eu la diarrhée fréquemment; à l'examen des poumons, on trouve une mâtité dans la région sous-claviculaire avec des râles

humides et fins, spécialement à la partie postérieure.

Le 13 septembre. — Le malade semble s'améliorer ; la toux devint moins fréquente, ainsi que les selles et il parut moins abattu.

Le 22 septembre. — La diarrhée reprit, avec vomissement fréquent et bilieux, diarrhée aqueuse, toux violente, des douleurs à l'abdomen et aux jambes, tout cela persista excepté à une intervalle de quelques jours, pendant laquelle le malade se sentit bien.

Le 26 octobre. — Ptosis de l'œil droit mais qui disparut après quelques jours. Le 24 novembre à l'examen de ses poumons on trouve des frottements et des râles muqueux ; il y a toujours de la matité dans la région sous-claviculaire, mais peu de signes cavitaires.

Le malade persiste dans cet état jusqu'au 15 janvier 1898 à partir de ce jour là, il commença à s'affaiblir beaucoup. La diarrhée et les vomissements continuèrent avec les douleurs intenses, abdominales etc. Il mourut le 17 Février 1898 ; la température a été toujours irrégulière sans grande élévation ; ni albumine, ni sucre dans les urines.

L'autopsie a été faite après quelques heures de la mort avec un très grand soin.

Le corps est extrêmement émacié, les yeux et les joues creux ; pas de tissu graisseux. La peau de tout le corps est d'une coloration brune de mulâtre ; la pigmentation est spécialement prononcée sur la partie antérieure du thorax, le scrotum, le pénis et le gland, le dos des mains et des pieds et de chaque côté de la colonne vertébrale, spécialement la région lombaire et sacrée ; pas de pigmentation du côté de la membrane muqueuse ou du côté de la langue. Les conjonctives

généralement blanches, mais teintées de jaunes sur les endroits exposés à l'air. La péritoine est lisse. L'estomac et le gros intestin distendus par les gaz. Le bord inférieur du rein droit descend 1/2 inches plus bas que la dernière côte, de même le rein gauche, légèrement mobiles. L'appendice vermiforme est petit ; son gros intestin est plein de matières fécales très dures. La vessie distendue. Le bord inférieur du foie descend un peu plus bas que les côtes, la vésicule biliaire est distendue.

Poumon droit. — Oedématié, quelques vieilles adhérences sur le lobe moyen : la section du lobe inférieur couleur jaune rosée, donnant une exsudation à la pression, à la partie supérieure quelques nodules caséeuses.

Poumon gauche. — Oedématié, de vieilles adhérences sur le lobe supérieur, les nodules tuberculeux au sommet et sur le bord inférieur.

Cœur. — 20 cm, une sérosité claire dans le sac péricardique ; c'est un cœur de taille moyenne ; le ventricule droit est affaissé, l'oreillette droite distendue avec de caillots ventricule gauche dilaté, les parois sont bruns pâles ; l'endocarde normal. l'aorte, les valvules mitraux les valvules pulmon etc normaux, sauf un peu coronarite.

Rein. — Elargi avec une surface finement granuleuse.

Capsules surrénales. — Les capsules sont un peu atrophiées, surface pâle, consistance normale, aucun signe de tuberculose.

Les ganglions sympathiques facilement mobilisables et normaux en apparence.

Moelle épinière normale, cerveau petit, pâle oedématié.

En résumé au point de vue anatomopathologique on

trouve une tuberculose miliaire chronique des poumons, tuberculose des glandes bronchiales, congestion passive du foie, pancréatite interstitielle, néphrite chronique interstitielle et simple atrophie des capsules surrénales.

Examen microscopique :

1° Diminution en grandeur et en nombre des glomérules de la zone glomérulaire.

2° Diminution d'étendue avec grande irrégularité dans l'arrangement des colonnes cellulaires, diminution de leur contenu, dégénérescence celluloïde.

3° Une grande atrophie de la zone médullaire avec augmentation de pigments dans la zone réticulaire.

4° Présence de beaucoup de cellules de tailles géantes mononucléaires, des cellules avec des fragments de noyaux et des cellules dépourvues de noyaux.

6° Épaississements des parois vasculaires, avec infiltration péri-vasculaire.

7 Absence complète d'inflammation et de tuberculose.

OBSERVATION III

Goodhart, *Trans. London. Path. Soc.*, 1885.

C'est un drapier âgé de 44 ans.

Rien au point de vue des antécédents héréditaires.

Comme antécédents personnels il a eu il y a douze ans des douleurs rhumatismales dans les genoux.

Il y a 8 ans que sa pigmentation débuta et se généralisa rapidement. Il y a un an environ à la suite d'un état mélancolique il entra dans un sanatorium et il en est sorti guéri il y a quatre mois.

Un mois avant sa mort, des douleurs épigastriques des nausées, des vomissements se manifestaient en même temps qu'il s'affaiblissait beaucoup, *il est mort après 1 mois de maladie.*

A l'autopsie tous les organes sont sains, exceptés les capsules surrénales, lesquelles sont tellement atrophiées qu'elles sont à peine visibles, aucune trace de suppuration ou de matières caséeuses.

OBSERVATION IV

Davy, *Trans London, path. Soc.*, 1882.

Mécanicien âgé de 23 ans, *il y a trois ans et demi il y a eu une pigmentation notable du nez qui s'étendit* en très peu de temps sous les yeux et graduellement tout le corps devint jaune brun. Il n'y a qu'un ou deux mois seulement que le malade se sentit affaibli. Il est mort subitement à la suite d'une intoxication d'alcoolique aiguë. Son autopsie a été faite avec grand soin.

Toute la surface du corps est entièrement pigmentée spécialement sur les glandes génitales, sur les plis de flexion des jointures, les conjonctives sont d'un blanc perle, les pupilles ponctiformes.

La capsule surrénale gauche est très petite, elle n'a pas du tout l'apparence d'une capsule normale excepté en une place contiguë à la substance médullaire.

La capsule surrénale droite présente une structure méconnaissable.

Les ganglions semilunaires ont été confondus dans la graisse.

OBSERVATION V

Ruloff. *Zieglées, Beitrag*, p. 329.

Jeune homme âgé de 22 ans. La pigmentation *qui commença il y a 13 ans* accrut en intensité après une pleurésie aiguë sérofibrineuse.

Le malade se portait bien jusqu'il y a cinq jours avant sa mort. Les symptômes commencèrent avec une perte d'appétit et de la faiblesse, un jour avant sa mort il a eu pour la première fois des vomissements et des douleurs, il a eu du délire et il est mort après cinq jours de maladie seulement.

A l'autopsie. — Tuberculose pulmonaire aiguë.

La capsule surrénale droite remarquablement atrophiée

La gauche très petite.

Aucun signe de tuberculose ni microscopiquement ni macroscopiquement

L'examen microscopique révèle l'absence complète de graisse dans les cellules de la substance corticale.

La principale partie restante de la glande est la substance médullaire. Ça et là il y a quelques petits îlots du tissu ressemblant à la zone glomérulaire et réticulaire.

A l'examen microscopique. — Ganglions semi-lunaires sont normaux.

OBSERVATION VI

Van Tysteldedjn, in *Centralblatt für Klinische medecin*, 1899.

Il s'agit d'un matelot de 25 ans qui présente actuellement une coloration bronzé de la peau. La *coloration débuta il y a dix ans* et s'accrut de plus en plus.

Il y a trois mois environ le malade s'affaiblit en même temps qu'il maigrissait, les symptômes durèrent deux mois époque après laquelle l'amélioration survint et le malade se crut guéri. Tout à coup recrudescence de tous les symptômes après une promenade un peu longue et le malade mourut.

A l'Autopsie. — Cœur normal. Quelques foyers tuberculeux au sommet des poumons, *foyers tuberculeux dans les deux capsules surrénales.* Plexus solaire normal.

OBSERVATION VII

Gazette médicale d'Orient, 1869.

Il s'agit d'un Arménien, âgé de vingt-huit ans, qui travaillait, tour à tour, au labourage dans son pays, et dans une briqueterie, à Constantinople. Cet homme, qui n'avait jamais été sérieusement malade jusqu'en 1861, fut pris alors d'une fièvre intermittente quotidienne qui disparut, sans traitement, au bout de deux mois. Un mois plus tard, la fièvre reparait sans se régler, et dure encore deux mois, après quoi les accès s'éteignent spontanément. A dater de ce moment, le malade commença à sentir une douleur dans l'hypocondre gauche; cette douleur, qui s'exaspérait après le repas et pendant la marche, a persisté. La fièvre avait cessé depuis trois mois lorsqu'elle reparut encore sans type régulier; au bout d'un temps, qui n'a pu être précisé ces accès fébriles s'accompagnaient d'un ictère véritable qui disparut, au bout de cinq jours, avec la fièvre elle-même. Notre Arménien se considérait comme guéri depuis une quinzaine de jours déjà, lorsqu'au commencement de mars 1862, il s'a-

perçut, après une journée de travail aux champs, que sa peau prenait une teinte noirâtre qu'elle n'avait jamais eue jusqu'alors. Cette coloration apparut d'abord à la face et aux membres, puis, dans l'espace de deux ou trois semaines, elle envahit tout le corps, sans affecter jamais la forme de taches ou de plaques.

Depuis ce moment, la fièvre n'est pas revenue, l'hypocondre gauche est gros et douloureux, mais en somme, à part des digestions pénibles, de l'inappétence et de l'affaiblissement, il n'y a pas eu de trouble considérable dans la santé de cet homme. Sur ces entrefaites, il vient à Constantinople pour travailler à la briqueterie des Eaux douces, mais, au bout de deux semaines il dut cesser son travail, et quelques jours après il se présentait à la Clinique de l'école, où il fut admis le 13 juillet 1863. La teinte noire est répandue sur tout le corps, mais avec des nuances différentes. A la face, au cou, aux membres, ainsi qu'aux parties génitales, elle a son maximum d'intensité ; sur le tronc elle est moins foncée et présente une teinte bistre, comme chez les mulâtres. Du reste, la coloration ne varie pas brusquement ; elle n'est pas disposée par plaques, elle passe d'une nuance à une autre par graduations insensibles. A une certaine distance, la couleur noire semble uniformément fondue, comme sur la peau saine d'un nègre : en examinant de près, on voit qu'il n'en est pas partout ainsi. La peau est plus ou moins rugueuse, et l'on y observe çà et là des taches d'un noir foncé, dont quelques-unes offrent au centre un point presque blanc, et qui correspondent à des cicatrices plus ou moins superficielles de pustules, de furoncles et d'excoriations.

En outre, il y a des parties où sur un fond bistre existe

un pointillé noir sans lésion appréciable de l'épiderme. Ces petites taches varient de la grandeur d'une grosse tête d'épingle à un point presque imperceptible. C'est à la face surtout qu'on les trouve en plus grand nombre. Autour des yeux il y a de petits intervalles où le tissu blanc de la peau est visible. Cette disposition du pigment donne à la face vue d'à peu près l'aspect qu'elle aurait, si cet individu s'était barbouillé avec du charbon imparfaitement pulvérisé. C'est au point qu'il semblerait qu'en frottant la peau, la couleur noire s'en détacherait. Il n'en est rien cependant ; ni les frictions, ni un bain savonnage n'ont rien enlevé de la coloration. La sueur non plus n'entraîne aucune particule noire. A leur bord libre, les lèvres sont uniformément noires, comme chez les nègres ; à leur face interne, la muqueuse offre des taches noirâtres constituées par un piqueté très fin ; sur toute la partie interne des joues la couleur noire est générale et uniforme ; il y a quelques taches au bord libre des gencives, là où manquent les dents ; des plaques noires existent à la voûte palatine, surtout à la partie antérieure. Sauf de légères taches violacées sur ses parties latérales, la langue est pâle, sa face supérieure est couverte d'un enduit blanchâtre mince.

La conjonctive oculaire laisse voir dans la partie qui correspond à l'écartement des paupières, des arborisations vasculaires brunes, et de petites taches de couleur bistre au voisinage de la cornée. Partout ailleurs la coloration de la conjonctive est normale ; aux paupières elle est d'un rose pâle. L'intérieur des yeux n'offre aucune altération ; la vision n'est pas troublée. Les cheveux sont d'un noir foncé et terne comme s'ils étaient teints ; ils sont droits, roides et n'ont pas

l'aspect laineux. Le cuir chevelu a une teinte beaucoup moins foncée que la face. Quant aux membres, on remarque que la coloration de la peau est plus claire que partout ailleurs ; il en est de même à la plante des pieds. Le reste des membres a une teinte noire et presque uniforme, sauf des taches dues à des excoriations. Les ongles ont une couleur presque normale si ce n'est près de leur bord libre où ils sont colorés en brun.

La rate, dure et très grosse, débordait les côtes de la largeur de la main et s'étendait obliquement vers la ligne médiane presque près de l'ombilic. La pression était douloureuse. Le foie n'était pas sensible à la pression ; son bord tranchant dépassait les côtes d'un bon travers de doigt ; il était dur au toucher.

L'impulsion du cœur est à peine sensible : les bruits sont faibles, le premier est sourd et un peu prolongé ; il y a un léger souffle à droite dans les vaisseaux du cou.

A part l'état de faiblesse générale, aucun symptôme n'attire particulièrement l'attention. La poitrine est saine ; l'abdomen ne présente ni météorisme, ni ascite ; les selles sont régulières. L'urine, limpide, de couleur citrine, ne précipite ni par les acides, ni par la chaleur, mais elle renferme beaucoup d'urée et de phosphate, et une forte proportion de matière colorante.

Trois jours après son entrée à l'hôpital, le malade fut soumis à la médication quinique, et il prit jusqu'au 25 juillet 150 grains (8 grammes) de sulfate de quinine. Le 21 juillet, après que 100 grains de quinine eurent été administrés, on put constater que la rate descendait d'un travers de doigt moins bas qu'auparavant.

Mais à partir de ce moment il n'y eut plus de diminution appréciable. En même temps qu'on commençait l'emploi du sulfate de quinine, un vésicatoire était appliqué sur la région de la rate. Le lendemain, l'épiderme enlevé a laissé voir une surface rosée à peine marbrée de quelques petites taches brunes ; puis peu à peu, à mesure que la dessiccation se fit, ces taches se prononcèrent davantage, et il s'en forma de nouvelles. A partir du 15 juillet, la dessiccation étant complète, la sécrétion pigmentaire se généralisa rapidement, si bien que dans les premiers jours du mois d'août la surface du vésicatoire était devenue d'un noir plus intense que les parties voisines.

Le malade a été photographié le 23 juillet. Déjà, à ce moment, il semblait aux personnes qui l'observaient chaque jour que la teinte générale de la peau était d'une nuance un peu plus claire. Cette appréciation se confirma davantage les jours suivants ; puis il parut que la coloration restait stationnaire après avoir éprouvé une modification en ton très peu prononcée, qui même pouvait n'être que le résultat d'un séjour inaccoutumé du malade à l'abri du soleil.

Au bout de quelques temps, sous l'influence d'une alimentation substantielle, les forces revinrent ; l'appétit était bon, les fonctions digestives normales et le malade se sentant assez fort pour reprendre son travail, quitte le service.

Ce cas est considéré par M. Jaccoud comme un bel exemple de maladie bronzée, et pour nous c'est certainement un cas semblable à celui de M. le professeur Debove, une forme fruste prolongée à mélanodermie primitive et que la fièvre paludéenne endémique dans les environs de Constantinople, n'a été pour l'individu en question qu'une

complication relativement bénigne dont il est d'ailleurs guéri sans l'influence du traitement quininique.

OBSERVATION VIII

Monro. *Association médical journal* 1856.

Mme B..., âgée de 40 ans, veuve d'un ecclésiastique ; il y a neuf ans elle observa pour la première fois une coloration brune foncée sur son front, qui graduellement s'étendit aux autres parties de la tête à la face, au cou à la nuque etc., dans ce temps là sa santé était excellente.

Comme antécédent personnel elle a eu une chute du haut d'un chariot à la suite de laquelle elle souffrit violemment de douleurs internes. Elle se marie à l'âge de 16 ans mais elle n'a pas eu d'enfants. Comme jeune femme elle était toujours bien portante mais jamais robuste.

Il y a huit mois environ son mari ayant tombé sérieusement malade elle a eu de vifs chagrins, une anxiété profonde en même temps que des fatigues physiques c'est dans ce temps là que la coloration qui était déjà depuis longtemps généralisée devint plus foncée surtout sur certaines parties.

Le 12 juin 1856, la malade est extrêmement émaciée, sa face ressemble par sa coloration à celle d'un indien. Quand elle s'alita il y a une semaine elle se sentait très faible, mais sa faiblesse s'accrut davantage par de la diarrhée survenue depuis quelques jours, elle a une petite toux sèche avec une légère expectoration, le pouls est petit à 100 dépressible ; Langue blanchâtre très peu d'appétit. Son sommeil est troublé par de la toux, les selles sont régulières, de même la menstruation, pas de douleur aucune. Rien à l'abdomen, rien

au cœur, presque rien dans aux poumons. L'urine est normale comme quantité et comme coloration, ni albumine, ni globule de pus sous le microscope.

L'utérus est dans sa position normale et il est sain. Le sang examiné microscopiquement montre rien d'anormal, aucun excès de globules blancs.

La mélanodermie est plus foncée sur les genoux, sur les plis de flexion et sur la partie postérieure du cou. Les faces palmaires des mains et des doigts sont très peu colorées et contrastent singulièrement avec le dos de la main très fortement coloré.

Le 17 juin. — Son état s'empire et la malade mourut le 21 juin. Son autopsie fut faite avec beaucoup de soin et voici ce qu'elle présente.

A l'inspection : Le corps est généralement anémié. Le cœur est petit et flasque, les poumons adhérents aux sommets par de vieilles adhérences. On y trouve des tubercules disséminés mais non nombreux. Le reste de la substance pulmonaire est sain.

Dans l'abdomen, la rate, le foie et les reins sont adhérents par place aux parties voisines, mais les parenchymes et les organes paraissent normaux.

La capsule surrénale droite présente une grande masse pressant sur le foie de telle sorte qu'une partie de ce dernier organe est altérée par pression et adhère à la capsule malade, elle est 4 fois plus grande qu'à l'état normal et revêt une forme tuberculeuse, elle adhère d'un autre côté à la veine-cave dont il fut impossible de séparer par dissection.

Les nerfs sympathiques, spléniques et les ganglions semi-lunaires sont rouges et hypertrophiés en même temps

qu'ils présentent une grande vascularisation.

La capsule surrénale gauche et les nerfs sont moins lésés.

Examen microscopique. — Sur une section le long de l'axe de la capsule on distingue d'une part une substance grise, dense et ferme au milieu qui doit être certainement la substance médullaire, avec un dépôt de pigment jaunâtre. Le processus morbide paraît être très avancé dans cette dernière partie. Les vaisseaux sanguins sont diminués de calibre et leurs cavités sont remplies surtout dans la partie des vaisseaux qui vont à la substance médullaire d'une exsudation jaune. La substance corticale de l'organe est remplie de matière scrofuleuse. Il ne reste rien de la composition histologique normale de cette substance si ce n'est quelques cellules éparses et pigmentées de jaune qui d'ailleurs pénètrent dans la substance médullaire. On y trouve surtout des éléments fibreux allongés fusiformes, de rares cellules sans noyaux avec des granulations de dégénérescence hyaloïde et se dissolvent dans l'acide acétique.

La membrane muqueuse de la bouche pâle, exsangue. Les glandes du tube digestif généralement atrophié mais proéminente par places.

OBSERVATION IX

Martineau, 1864.

Il s'agit d'un jeune homme âgé de 27 ans. Profession maréchal-ferrant.

Rien au point de vue des antécédents personnels, rien comme antécédents héréditaires.

Il y a 18 mois environ il s'aperçut que son teint, qui était

blond, devenait peu à peu foncé et prenait une teinte bistre pourtant il ne travaillait pas au soleil et ne s'exposait pas plus que par le passé au feu de la forge de telle sorte qu'il était devenu une vraie curiosité dans son village. Cette coloration du visage s'étendit petit à petit et dans très peu de temps à toutes les parties du corps et depuis environ dix mois elle est restée bistre.

Cette coloration fut longtemps le seul symptôme que le malade présentait.

Quinze mois après le début de la coloration il a eu de la lassitude, bientôt asthénie, vomissement, diarrhée, du prurigo-démangeaisons désagréables, de plus en plus tous les symptômes s'accroissent, le malade devint cachectique et environ 20 mois après le début de la coloration. c. à. d. 18 mois après être resté coloré est mort au bout de deux mois de maladie.

Autopsie. — Examen des organes thoraciques. Poumons. Congestionnés à leur base, quelques petits tubercules disséminés à leurs sommets.

Cœur. — Normal, estomac de même.

Gerveau et membranes sont normaux avec un peu de congestion très peu de liquide séreux dans les ventricules.

Les nerfs du tronc coélique, les ganglions du plexus solaire examinés avec le plus grand soin ne paraissent pas présenter à l'œil nu d'altérations manifestes.

Cavité abdominale. — Pas de liquide, épiploon ganglions mésentériques normaux, foie, volumineux rougeâtre, congestionné mais régulier et la coupe aucune altération appréciable à la vue. La rate très congestionnée et très volumineuse.

Les reins normaux.

Capsules surrénales. — Présentent une altération manifeste. La droite assez adhérente à la face inférieure du foie, en l'enlevant on entraîne avec elle un peu de substance hépatique. La consistance est excessivement dure ; la surface extérieure est inégale, bosselée très irrégulière. L'enveloppe extérieure est épaissie, adhérente à la substance propre de la capsule ou mieux, comme celle-ci a complètement disparu, à la substance qui l'a remplacée et qui même dans certains endroits, a envahi la capsule elle-même.

A la coupe la capsule présente un aspect jaunâtre, grumeleux, ressemblant à de la matière cuseiforme ; dans certains endroits cette matière s'enlève facilement avec la pointe d'un scalpel, dans d'autres au contraire elle est dure et ne présente aucune granulation, à l'extrémité postérieure il y a un petit point rose contenant un peu de tissu graisseux et qui rappelle la structure normale de la capsule.

La capsule surrénaie gauche est moins adhérente au rein que la précédente. Dans le tissu cellulo adipeux qui l'entoure au niveau de sa face antérieure, se trouve un petit foyer purulent, communiquant avec l'intérieur de la capsule ; à ce niveau l'enveloppe est perforée et l'organe lui-même présente une perte de substance. Cet abcès paraît être dû à un ramollissement de la matière tuberculeuse ayant envahi la capsule ainsi que l'examen microscopique l'a démontré du reste.

Le volume de cette capsule est plus considérable que celui de la droite. La consistance est très dure, sa forme irrégulièrement triangulaire. La surface externe est bosselée, inégale d'une coloration non uniforme, rosée dans la plus grande partie avec de petits points blanc jaunâtre. La substance

corticale a presque disparu, on ne le voit qu'à de rares intervalles.

Examen microscopique fait par M. Cornil. Le jour même de l'autopsie, les portions jaunes et caséuses des capsules surrénales examinées microscopiquement on y trouve des éléments tuberculeux en état de ramollissement et des cellules atteintes de dégénérescences granulograisseeuses.

Examen du sang. — Pas d'hyperleucocytose, dans le sang ni de cellules pigmentaires ni de cristaux; seulement de petits amas de granulation de pigments provenant de la dégénérescence des crépuscules rouges.

La peau examinée microscopiquement montre au niveau des papilles du derme des lignes sinueuses colorées de pigments. Cette coloration est nettement limitée aux cellules de la couche profonde du corps de Malpighi.

CHAPITRE IV

Anatomie-pathologique: — Si la symptomatologie du syndrome est bien établie, la question anatomopathologique est loin d'être élucidée. Dans les 11 cas suivis d'autopsie que présente le mémoire d'Addison, il y avait toujours une altération des capsules surrénales, mais les altérations ne sont nullement identiques, dans les 3 cas les lésions sont à peine indiquées, dans les 2 cas il y avait une altération tuberculeuse bilatérales, dans 1 cas les capsules sont trouvées couvertes d'une masse strumeuse 1 fois atrophiées, 4 fois cancéreuses.

En 1864 le professeur Jaccoud réunissant toutes les observations françaises et étrangères parues jusqu'à cette époque trouve dans ces 127 cas de maladie d'Addison vraie 9 fois altérations portant sur une seule capsule, dans les 116 autres cas lésions des deux capsules dont 38 cas altération scléreuse, 45 cas de tubercules surrénales, 10 fois abcès, 7 fois atrophie, 6 fois hypertrophie, 4 fois cancer, 3 fois dégénérescences graisseuses, 7 cas de lésions des nerfs sympathiques abdominaux sans lésions des capsules surrénales.

Ces 127 cas contiennent en même temps 17 cas de maladie sans lésions des capsules surrénales, en même temps

qu'on y trouve 27 observations de lésions capsulaires sans mélanodermie.

Quelques années plus tard dans les 96 cas réunis par Ball on trouve 36 cas de dépôts scrofuleux des capsules 18 cas de collections puriformes, 6 cas de kyste 21 cas de tuberculisation, 18 cas de transformation calcaire et de noyaux crétacé, 8 cas de dégénérescence granulo graisseuse, 5 cas d'atrophie, 4 cas de cancer etc. enfin 4 cas d'atrophie des nerfs et des ganglions 6 cas d'épaississement, de névrilème, etc.

En 1875 Greenhow dans son travail « *On Addison's disease* », trouve outre les lésions mentionnées plus haut indiquées des adhérences des capsules avec les tissus de divers organes voisins et attire l'attention sur les altérations des nerfs sympathiques et des petits ganglions péri-capsulaires.

Un peu plus tard Guernonprez et Poirier publient leurs thèses avec quelques observations nouvelles : mais rien de nouveau n'existe.

En 1890 Lancereaupublic trois cas dont deux de forme commune au point de vue clinique et se révélant à l'autopsie par de la tuberculose avec névrite concomitante. Le 3^e est une forme fruste sans mélanodermie mais présentant tous les autres symptômes de la maladie et se caractérisant par la tuberculose des capsules surrénales avec lésions de quelques branches du plexus solaire.

En 1891 Alezais et Arnaud publient une série d'observations et portent leur attention sur les filets nerveux péri-capsulaires et les petits ganglions nerveux, pour eux

ce sont les lésions de ces éléments qui produiraient les processus morbide.

En 1892 le professeur Raymond publie l'histoire d'un cas de maladie d'Addison au complet ne donnant à l'autopsie rien autre que des altérations scléreuses de l'un des ganglions coeliaques, avec intégrité parfaite des capsules surrénales.

En la même année Brault et Perruchet publient un cas de maladie d'Addison sans lésion des capsules surrénales mais avec tubercule accolé au ganglion semilunaire droit.

Trois observations de Jærgens et deux de Calandro Babès montrent de l'atrophie des capsules avec *altération de la moëlle épinière et des racines antérieures*.

En même temps que ces lésions on trouve dans presque la moitié des cas des complications dans lesquelles la tuberculose pulmonaire occupe le 1^{er} rang.

Comme on voit il n'y a aucune lésion constante ni du côté des glandes, ni du côté du système nerveux, la tuberculose chez les malades est loin d'être rare mais très fréquemment aussi, comme le fait observer le professeur Debove, elle est consécutive à leur séjour à l'hôpital comme cela a été le cas de notre malade. « *Nos hôpitaux sont le conservatoire de la tuberculose* » prof. Debove.

Dans toutes les observations publiées ultérieurement je n'ai trouvé rien d'intéressant au point de vue anatomo-pathologique.

CHAPITRE V

Nature et pathogénie. — Rien de plus discuté et rien de plus discutable que le chapitre du syndrome d'Addison. Pour Addison « toutes les fois qu'il existe avec l'ensemble des symptômes énumérés plus haut la coloration spéciale de la peau, il y a presque présomption d'une maladie, d'une affection maligne et incurable des capsules ». Mais il reconnaît aussi qu'il y a des altérations des capsules sans que les symptômes caractéristiques de la maladie aient existé. Aussi dans les quelques observations qu'il publie dans le « *Medical Times* » il modifie sa façon de voir à tout en admettant que le changement de couleur subi par le malade est le résultat de la lésion des capsules. Il se demande si le voisinage de ces capsules malades n'influence par son contact le plexus solaire les ganglions semi-lunaires et si tout cela ne prend pas part dans le trouble de la santé général et des autres symptômes observés. Comme on voit, « Addison, de l'hypothèse de la pathogénie de l'insuffisance surrénale passe à l'hypothèse d'une pathogénie nerveuse et c'est autour de ces deux hypothèses qui gravitent toutes les opinions. » Brault.

Pour Hutchinson il n'existe pas d'état fortement bronzé de la peau sans lésion des capsules. Que toutes les mala-

diés des capsules entraîne forcément la coloration bronzée (*Blonzed Skin Hutchison Londres 1858*) nous avons vu dans le chapitre d'anatomie pathologique que cette dernière conception est tout à fait éronnée.

La théorie nerveuse, née à l'époque où la physiologie des capsules surrénales était presque inconnue et émise timidement par Addison a été acceptée et défendue par Schmitt, Martineau, le professeur Jaccoud. Ce dernier auteur regardel'asthénie, le vomissement, la mélanodermie, et tous les autres signes comme le résultat d'une perturbation du système nerveux et comme preuve rappelle 1° les 7 cas d'autopsie dans lesquelles les nerfs sympathiques seuls se trouvaient lésés ; 2° le fait que dans toutes les circonstances où les capsules sont profondément lésés il ya toujours une altercation concomitante du système sympathique, nous avons vu en effet au chapitre d'anatomie les relations étroites des nerfs et des capsules. Pour M. Jaccoud, les vomissements, les douleurs gastriques hypochondriques lombaires, etc., seraient le résultat de l'excitation morbide du plexus tomachique hépatique, misentérique etc., d'excitation qui serait causée par propagation de l'excitation anormale des innombrables filets nerveux et reliant entre eux les divers centres splenchniques, d'autre part le système sympathique étant relié à son tour par l'intermédiaire des ramécommuniquants avec le système cérébrospinal il en résulte des troubles dans les divers centres.

En résumé pour M. Jaccoud, « ce ne serait pas par ellet même que les lésions des glandes surrénales donneraien lieu aux symptômes de la maladie d'Addison. C'est par

l'influence qu'elles exercent sur les plexus solaires. On conçoit donc que d'autres lésions abdominales puissent produire les mêmes phénomènes, mais aucun organe abdominal ne présentant avec le plexus solaire des connexions aussi intenses, et aussi multipliées que les capsules surrénales, ce serait surtout la lésion de ces organes que serait cause de la maladie.

Les cas publiés par M. Lanceraux, le professeur Raymond, Brault et Perruchet en France, ceux de Von Kahlen (Virchows Arch. 1888), de Smmola (lésion manifeste du plexus coeliaque avec intégrité de capsules surrénales), à l'étranger semblent justifier pleinement cette façon de voir de M. Jaccoud, qui est aussi celle du professeur Raymond.

Alezaïs et Arnaud de Marseille qui ont longuement étudié cette question dans leur ouvrage « Anatomie et physiologie pathologique des capsules surrénales » pensent que la maladie d'Addison s'accompagne à peu près constamment d'une altération pathologique des capsules surrénales, pour eux la fréquence de tuberculose tient à ce que les filets et les ganglions nerveux sympathiques péricapsulaires étant doués d'une grande résistance vis-à-vis des processus inflammatoires, il faudrait pour leur destruction une maladie aussi tenace et longue comme la tuberculose. La destruction de cette partie seule c. a. d. du tissu peru capsulaire avec ses filets nerveux et des petits ganglions même avec intégrité des ganglions sémilunaires et sympathiques serait capable de produire la maladie. Pour ces auteurs la destruction du tissu fondamental des capsules serait incapable de causer le syn-

drôme tant que la lésion n'est pas assez avancée pour avoir gagné la périphérie de l'organe. C'est d'ailleurs pour cela que la maladie des capsules serait si souvent observée en l'absence du syndrome d'Addison.

La mélanadermie, le véritable résultat d'une dyscrasie sanguine pour Bronn Séquard, serait pour les partisans de la théorie nerveuse une hypersécrétion pigmentaire à la suite d'une excitation prolongée des nerfs sympathiques vaso-moteurs. M. le professeur Raymond d'accord avec Ehrmann sur la nature du pigment qui se formerait aux dépens du sang extravasé, rapporte quelques cas intéressants de pigmentation névropathiques en particulier le cas d'un étudiant de souche nerveuse, névropathe lui-même qui portait des plaques de pigmentation aux tempes, sur les joues etc. ces plaques diminuaient ou s'agrandissaient, changeaient même de place d'après l'état d'esprit du jeune névropathe. M. Raymond s'appuyant ensuite sur les expériences de Miln Edwards, P. Bert sur les poissons et grenouilles sur celles de Pouchet et Vulpian sur le changement de coloration du caméléon il pense qu'il y a chez les hommes, comme chez ces animaux inférieurs, des nerfs spéciaux dépendant fort probablement d'un centre encore inconnu chargé de la régulation des pigments. Comme il y a des nerfs parfaitement définis, isolés pour les chromoblastes des grenouilles. Ainsi la pigmentation de la maladie bronzée résultait d'une perturbation dans le fonctionnement de ces nerfs dépendant du système sympathique, ou du moins suivent les mêmes chemins que les vaso-moteurs ou vaso dilatateurs comme chez les animaux en question, la lésion du sympathique

abdominal retentirait par voie réflexe sur le centre particulier et par cet excitation produirait la pigmentation melanodelmique. Cette hypothèse fort ingénieuse explique les éphélides, la marque de grossesse, les teintes cachectiques etc.

La théorie de l'insuffisance capsulaire antérieure à la première a point de vue scientifique, puisqu'elle date des expériences de Brown-Séquard en 1856. combattue, presque oubliée, mais reprise dernièrement et depuis les travaux d'Abelou et Langlois semble, étant données les expériences physiologiques et nos connaissances actuelles qui en découlent, semble dis-je au premier abord satisfaire davantage l'esprit mais tandis que tous les expérimentateurs dénotent toujours une paralysie du train postérieur, une survie excessivement courte à la destruction des capsules, dans le syndrome d'addison on n'a jamais noté aucune race de paralysie, ni autre état morbide analogue à la curarisation, les addisoniens sont fatigués, asthéniques mais ils peuvent mettre en mouvements tous les groupes musculaires dépendant de la volonté, ils gardent, quoique avec quelques altérations par exemple sensibilité au froid dans les extrémités, les diverses sensations tactiles douloureuses etc d'autre part et c'est ici le côté faible de la théorie on a noté de fait nombreux cas et dont j'ai cité quelques-uns au chapitre d'anatomie pathologique des syndrômes addisonniens au complet avec intégrité des capsules surrénales. des atrophies poussées à l'extrême limite avec conservation de la santé, de la force musculaire et les diverses fonctions physiologiques, *ensuite on n'a jamais noté de mélanodermie dans les expériences.*

A côté de ces deux théories principales, en laissant de côté celle soutenue par Arnaud et Alesais qui n'est qu'une variante de la théorie nerveuse d'autres théories plus éclectiques prirent naissance. Pour M. Chauffard il y aurait deux choses à distinguer dans la maladie d'Addison. 1° les symptômes généraux résultat d'une auto-intoxication par suite d'insuffisance surrénale; 2° la pigmentation résultat de la destruction ou lésion nerveuse péri capsulaire.

Discussion-Etant données les expériences des physiologistes que j'ai longuement exposés et les diverses théories pathogéniques que je crois avoir fidèlement traduites, les quelques observations rares que j'ai pu réunir sous le nom de forme fruste à mélanodermie primitive, ces observations par la dissociation des deux symptômes principaux et par la lésion trouvée dans leurs autopsies devraient jouer un grand rôle dans l'explication pathogénique de la maladie mais il n'en est rien et l'obscurité continue encore à régner ici. En effet si la mélanodermie était seule le résultat de la destruction ou lésion nerveuse, comme le dit M. Chauffard, dans les 9 cas que j'ai réunis nous ne devrions trouver que des lésions nerveuses avec intégrité des capsules surrénales, mais il n'en est rien et dans mes neuf observations de mélanodermie primitive il y a 6 cas d'atrophie complète, 1 cas d'hypertrophie et 2 cas de tuberculoses, toutes ces lésions sont certainement anciennes et existaient avant que les symptômes généraux aient paru. D'autre part les symptômes généraux ne peuvent certainement pas être le résultat seul, d'après la théorie mixte, de l'altération du tissu capsulaire puisque plusieurs cas, entre autres celui du professeur Raymond, présen-

tait une intégrité complète des capsules avec lésions nerveuses et se manifestant au point de vue clinique par tous les symptômes au complet de la maladie d'Addison. La mélanodermie n'est pas, du moins d'après ce que nous voyons, le résultat de l'altération du plexus comme les symptômes généraux ne sont pas le résultat de la destruction des capsules exclusivement.

Est-ce que la mélanodermie est le résultat d'une simple atrophie et le syndrome addisonien au complet l'effet de la tuberculose ou autre altération profonde des capsules comme semble le penser Carlin Philps de New-York ? Certainement non puisque même dans les cas de très éclatants exemples de mélanodermie on trouve autre que l'atrophie d'autres états morbides, tels que hypertrophie obs. 8, tuberculose obs. 9 etc., ensuite dans le chapitre d'anatomie pathologique j'ai cité plusieurs cas d'atrophie produisant le syndrome complet.

La maladie d'Addison est-elle la conséquence des altérations du tissu des nerfs et des petits ganglions nerveux péri-capsulaires comme le prétendent Alézais à Arnaud de Marseille, Greenhow d'Angleterre ? Certainement non, puisque dans de nombreux cas et en particulier ceux que j'ai cités il y a presque toujours altération de ces nerfs et de petits ganglions nerveux contenu dans la périphérie du tissu capsulaire, en effet comment pouvons-nous admettre avec des atrophies complètes du tissu cortical l'intégrité possible de ces éléments nerveux ?

Nous arrivons donc, par exclusion de ces diverses théories plus ou moins électoriques, aux deux anciennes opinions pathogéniques. La théorie de l'insuffisance et la

théorie nerveuse. Dans les six de mes observations nous trouvons une atrophie complète, dans un cas surtout l'atrophie était tellement grande que chaque capsule avait la dimension d'un petit pois. Ces faits sont certainement en contradiction flagrante avec les expériences physiologiques et la théorie de l'insuffisance, mais nous avons vu au chapitre d'anatomie que les capsules accessoires n'étaient pas du tout chose rare et que les capsules surrénales comme toutes les glandes étaient susceptibles d'hypertrophie en cas de besoin, il pourrait donc y avoir intégrité de fonction avec lésion des capsules principales. Malheureusement aucune des autopsies ne fait mention de ces capsules accessoires elles n'ont presque jamais été recherchées convenablement.

La théorie nerveuse est-elle plus exacte telle qu'elle a été émise par Addison, défendue et développée par le professeur Jaccoud? On pourrait sans doute répondre affirmativement tant qu'il existe les lésions nerveuses, mais nombreux sont les cas où l'on a trouvé intégrité absolue des plexus abdominaux.

Dans l'autopsie du malade du professeur Debove, nous avons trouvé une lésion spéciale qui d'après l'ingénieuse théorie de M. le professeur Raymond pourrait peut-être jeter un peu de lumière dans cette difficile question. La glande pinéale était très notablement hypertrophiée et adhérente aux méninges, or des travaux récents tels que ceux de Pilliet, Pettit, Carnot semblent prouver d'une façon indubitable l'existence d'un centre de régulation pigmentaire comme le dit d'ailleurs le professeur Raymond dans son article d'archives physiologiques. Il se

pourrait donc que le centre régulateur se trouvait dans la glande pénéale et alors son hypertrophie expliquerait la mélanodermie primitive, mais aucun auteur ne fait mention d'une pareille lésion, est-ce par manque de recherche ou absence d'hypertrophie ? il m'est impossible de le dire. En tout cas c'est une lésion certainement intéressante que je me contente de signaler, d'autant plus que d'après Brault et Perruchet les autopsies des Addisoniens sont très rarement faites avec tout le soin qu'elles exigent et il est très probable que des lésions comme celle que nous avons constaté, comme celles de Jürgens Calendro Balbés concomitantes ne sont pas tout à fait étrangères à l'explication pathogénique du syndrome bronzé.

CHAPITRE VI

Etiologie. — La maladie d'Addison est beaucoup plus fréquemment notée en Angleterre. Mais cette fréquence n'est pas admise par tous les auteurs. Les ouvriers, les hommes de peine seraient d'après Huthinson plus disposé à devenir addisonien que les autres. Cette opinion pas plus que la première n'est pas confirmée.

On trouve dans les antécédents des addisoniens beaucoup de maladies infectieuses dans le premier rang desquelles se trouvent le rhumatisme articulaire aiguë, mais la syphilis le paludisme, la fièvre typhoïde ne sont pas moins fréquents. Ces maladies infectieuses jouent-elles un rôle capital, celui de cause déterminante ou autre, ou sont-elles l'effet d'une simple coïncidence? Il n'est guère facile d'y répondre étant donné les nombreux cas où l'on ne relève aucune maladie.

Diagnostic et pronostic. — D'après ce que je viens de dire au chapitre de la symptomatologie le diagnostic ne présente guère de difficultés ; quant au pronostic, il est toujours grave, une issue fatale et funeste est la règle au bout d'un temps qui varie de quelques mois à deux ans, au maximum, dans les cas ordinaire.

Quant aux formes frustes, très graves en cas de forme fruste à prédominance asthénique, il est beaucoup moins grave dans les cas de mélanodermie primitive les malades peuvent rester longtemps dans un état de santé parfaite, ils peuvent vivre 8, 10, 12, 20 ans sans aucun autre symptôme que la molanodermie, mais une fois que les autres symptômes apparaissent, comme le pense M. le professeur Debove la maladie marche avec une rapidité vertigineuse vers l'évolution fatale. Ainsi notre malade après être resté pendant 15 ans environ complètement pigmenté meurt au bout d'un mois de symptômes généraux, le malade de Carlin Philipps, au bout d'un mois de maladie, celui de Godhart idem, celui de Davy meurt subitement, celui de Buloff après 13 ans de pigmentation meurt au bout de 5 jours de maladie etc.

Les morts subites ne seraient pas bien rares d'après Héler.

Traitement. — Récemment on a beaucoup parlé d'opothérapie surrénale. MM. Gilbert et Carnot ont présenté au Congrès de médecine de Montpellier une série de faits dans lesquels on aurait obtenu de très bons résultats, mais les échecs ne sont pas moins nombreux ; d'autre part, beaucoup d'autres addisonions traités par l'opothérapie thyroïdienne auraient présenté des améliorations notables. Notre malade traité par de l'extrait surrénal s'est plutôt aggravé et on a dû renoncer à ce genre de traitement.

CONCLUSION

1° Les capsules surrénales considérées par beaucoup de physiologistes comme indispensables à la conservation de la vie, peuvent présenter à l'autopsie des lésions profondes, des atrophies complètes sans occasionner la mort du sujet, et à moins d'admettre l'existence de l'hypertrophie des capsules accessoires, leur destruction n'est pas incompatible avec la vie.

2° La théorie nerveuse de la pathogénie d'Addison, à moins d'admettre l'altération primitive d'un centre, n'est pas capable, par l'existence des lésions nerveuses abdominales seule de nous expliquer la plupart des cas publiés.

3° A côté de la forme commune il existe des formes frustes : *a)* sans mélanodermie ; *b)* avec mélanodermie primitive.

4° Cette dernière forme excessivement rare, compatible pendant longtemps avec la conservation d'une bonne santé, prend une allure très grave aussitôt que les autres symptômes généraux apparaissent

Vu : le président de la thèse
DEBOVE

Vu : le Doyen
BROUARDEL

Vu et permis d'imprimer :
le Vice-Recteur de l'Académie de Paris.
GRÉARD.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- Bret Eustachie.** — Opuscula anatomica. Venise, 1564.
- Frey.** — Suprarénal bodies. Todd's cyclopedia of anatomy. London, 1847.
- Addison.** — On the constitutionnal and local effects of disease of the suprarénal bodies, 1855, London.
- Hutchinson.** — Bronzed Skin medical, Times and Gazette. London, 1856.
- Ball.** — Dictionnaire encyclopédique des Sciences médicales. Maladie bronzée.
- Jaccoud.** — Dictionnaire de médecine et de chirurgie pratique. Maladie bronzée.
- Martineau.** — Maladie d'Addison. Thèse de Paris 1864.
- Greenhow.** — On Addison's disease. London, 1875.
- Fabre.** — Melanodermie. Thèse de Paris, 1872.
- Guermonprez.** — Contribution à l'étude de la maladie d'Addison. Thèse de Paris, 1875.
- Jaccoud.** — Sur les maladies bronzée. Gazette hebdomadaire, 1864.
- A. Von Brunn.** — Ein Beitrag zur Kenntniss de Zeineren Baues und der Einthwikl der Nebenniern. Archiv. fur Mikrosk. Anatomie, 1879.
- R. Blanchard.** — Note sur l'histoire de la découverte de la

capsule surrénale. Comptes rendus Soc. biol. Paris, 1882.

Rayer. — Die Nebennieren und der morbus Addisoni. Berlin, 1883.

Schmorell. — Zur kenntnis des accessorischen Nebennieren Beitrag zur path. anat. und allg. pathologie, 1890.

Roloff. — Ein fall von morbus Addisoné mit atrophie der Nebennieren, ibidem, 1891.

Abzais et Arnaud. | Etude sur la tuberculose des capsules surrénales et des rapports avec la maladie d'Addison. Revue de médecine, 1891.

Baault et Perruchet. — Maladie d'Addison sans lésion apparente des capsules surrénales avec tubercule cellulé des ganglions semilunaire droit. Semaine médicale, 1892.

Raymond. — Chromoblaste et maladie d'Addison. Archives de physiologie, 1892.

Barbier. — Des rapports entre les lésions des capsules surrénales et des lésions nerveuses de la maladie d'Addison. Gazette médicale. Paris, 1892.

Raymond. — Un cas de maladie d'Addison avec intégrité des capsules surrénales et ablation scléreuse de l'un des ganglions cœliaques.

Abelou et Langlois. — Recherches expérimentales sur la fonction des capsules surrénales, 1892.

Guay. Thèse de Paris. Essai sur la pathogénie de la maladie d'Addison, 1894.

Abelou et Langlois. — Sur les fonctions des capsules surrénales. Comptes-rendus, Société de biologie, 1895.

- Charein et Langlois.** — Ibidem, 1895. Infection et capsules surrénales.
- Pilliet.** Capsules surrénales et pigments sanguins. Archives physiologie, 1895.
- Pettit.** Recherche sur les capsules surrénales. Thèse de Paris, 1896. Faculté des sciences.
- Carnot.** — Pigmentation et melanodermie. Thèse de Paris, 1896. Faculté des sciences.
- Marie.** — Thèse d'Epelbaum, Paris, 1896.
- Dupaigne.** — Opothérapie surrénale chez les addisoniens. Thèse de Paris, 1895,
- Chauffard.** — Semaine médicale 1894.
- Caussade.** — Union médicale, 1895.
- Dieulafoy.** — Leçon clinique, 1898.
- Debove.** — Médecine moderne, 1901.



